

Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца

Ж.М. СИЗОВА, Н.В. КОЗЛОВА, В.Л. ЗАХАРОВА, Е.С. ШАМЕЕВА

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ГБУЗ «Городская поликлиника №2» Департамента здравоохранения г. Москвы

Comparative Assessment of Effects of Isosorbide Dinitrate, Isosorbide-5 Mononitrate and Nicorandil on the Frequency of Angina Attacks and Vasoregulating Endothelial Function in Patients With Ischemic Heart Disease

SIZOVA Z.M., KOZLOVA N.V., ZAKHAROVA V.L., SHAMEEVA E.S.

I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, ul. Trubetskaya 8 str. 2, 119992 Moscow, Russia

Несмотря на накопленный в России опыт по реваскуляризации миокарда и применению лекарственных средств для лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ежегодная смертность от ИБС остается высокой. Цель исследования состояла в сравнительной оценке влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ИБС. В исследование были включены 117 больных стабильной стенокардией II—III функционального класса. В сравнительном аспекте анализировались динамика частоты приступов стенокардии, толерантность к физической нагрузке, проводились суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, доплерометрия плечевой артерии. У больных ИБС имеется нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией. Зависимая от эндотелия вазодилатация плечевой артерии под влиянием длительной терапии изосорбидом динитратом, изосорбидом-5-мононитратом и никорандилом нормализуется, что выражается в увеличении реакции на стимуляцию повышенным кровотоком после кратковременной окклюзии. Модуляция функции эндотелия более выражена под влиянием длительной терапии никорандилом.

Ключевые слова: эндотелий, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, фармакотерапия, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат, никорандил.

Aim: to compare effects of isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate and nicorandil on frequency of angina attacks and vasoregulating endothelial function in patients with ischemic heart disease (IHD). *Material and methods.* In 117 patients with stable II—III functional class angina we analyzed frequency of angina attacks, exercise tolerance, data of 24-hour Holter ECG monitoring and brachial artery Doppler study. *Results.* Patients with IHD had impaired endothelium-dependent vasodilation in the form of reduced endothelial response to increase of «shear stress» during test with reactive hyperemia. Long-term therapy with isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate, and nicorandil was associated with normalization of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery. This effect was more pronounced during therapy with nicorandil.

Key words: endothelium; ischemic heart disease; angina; pharmacotherapy; isosorbide dinitrate; isosorbide-5-mononitrate; nicorandil.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — ведущая причина инвалидности и смертности трудоспособного населения во всем мире. Несмотря на накопленный в России опыт по реваскуляризации миокарда и применению лекарственных средств, ежегодная смертность больных ИБС остается высокой [1].

Возможности современной медицины предоставляют врачу большой выбор лекарственных средств для лечения больных стабильными формами ИБС. Несомненным достижением в последнее время является применение лекарственных средств, влияющих на патогенез заболевания — дисфункцию эндотелия сосудов. К препаратам, оказывающим действие на функцию эндотелия, относятся модуляторы нейрогуморальных систем — ингибиторы ангиотензинпре-

вращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) и β-адреноблокаторы [2].

Несмотря на отсутствие до настоящего времени контролируемых проспективных исследований по оценке эффективности нитратов, эти препараты традиционно используются для купирования и профилактики приступов стенокардии и способны независимо от функционального состояния эндотелия доставлять оксид азота (NO) к сосудистой стенке [3]. В последние годы число нитропрепаратов увеличилось, появились новые лекарственные формы, расширился спектр их применения [4, 5]. Однако нитраты нередко вызывают побочные эффекты, наиболее частым из которых является головная боль. Не менее важной проблемой является развитие толерантности к нитратам [6]. Степень привыкания к нитратам в значительной мере варьируется у разных больных, причем неизвестно, какие индивидуальные особенности влияют на развитие этого явления.

Возможной причиной развития толерантности является активация свободнорадикального окисления, приводящая

к снижению активности антиоксидантных ферментов [3]. Показано, что при регулярном применении изосорбида динитрата в дозе 30 мг 4 раза в сутки в течение 6 нед при стабильной стенокардии напряжения у части больных (около 20%) к концу этого срока эффект может полностью исчезать (развитие полной толерантности к препарату), у части больных эффект ослабевает, но остается клинически значимым, у части больных (около 40%) признаков ослабления эффекта препарата не отмечается [7]. Имеются данные о развитии толерантности при приеме изосорбида-5-мононитрата в дозах 20–40 мг/сут уже через неделю [8]. В связи с этим значительный интерес представляет изучение антиангинальной эффективности и влияния на функцию эндотелия препаратов достаточно перспективной группы — модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил. Действие никорандила основано на сочетании нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы. В исследовании IONA (Impact Of Nicogandil in Angina; Великобритания, 5126 больных, средний период наблюдения 1,6 года) доказано, что никорандил дает выраженный антиангинальный эффект у больных стабильной ИБС и снижает на 17% риск смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и внеплановой госпитализации в связи с приступами стенокардии ($p=0,014$), на 21% уменьшает риск возникновения острого коронарного синдрома [9]. Кроме того, никорандил способен снижать частоту развития желудочковых нарушений ритма сердца [10], стабилизировать атеросклеротические бляшки в коронарных артериях [11], может способствовать уменьшению степени выраженности свободнорадикального окисления [12], клеточной защите миокарда при ишемии [13].

Наличие доказательной базы позволило включить никорандил в Национальные рекомендации по кардио васкулярной профилактике: класс рекомендаций I, уровень доказательств B [14] и в Российские клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика» [<http://www.gnicpm.ru/NatClinicalGuid>].

Первый опыт применения никорандила отечественного производства (кординик, компания ПИК-ФАРМА) у больных ИБС со стенокардией II–III функционального класса (ФК) показал, что никорандил в дозе 20 мг

3 раза в сутки приводит к достоверному уменьшению числа приступов стенокардии, повышает толерантность к физической нагрузке и может применяться как с целью профилактики приступов стенокардии, так и для их купирования [15].

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных стабильной формой ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 117 больных ИБС со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте от 44 до 79 лет (средний возраст $61,5 \pm 4,7$ года, 71 мужчина, 46 женщин). Контрольную группу составили 10 здоровых лиц (средний возраст $38,2 \pm 5,8$ года, 6 мужчин, 4 женщины), не имевших на момент исследования заболеваний сердечно-сосудистой системы, без отклонений от нормы, по результатам клинико-инструментальных и лабораторных исследований.

Верификацию ИБС осуществляли на основании типичной клинической картины заболевания, анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда, результатов функциональных нагрузочных проб и эхокардиографических признаков локальной асинергии левого желудочка.

Все больные ИБС находились на традиционной терапии антиагрегантами (92,3%), статинами (95,7%), ингибиторами АПФ или АРА II (85,5%) и β -адреноблокаторами (82,1%). С целью антиангинальной терапии и оценки влияния на вазорегулирующую функцию эндотелия пациентам ИБС 1-й группы ($n=34$) был добавлен изосорбида динитрат в дозе 80 мг/сут, больным 2-й группы ($n=33$) — изосорбида-5-мононитрат в дозе 40–50 мг/сут; больным 3-й группы ($n=40$) — никорандил (кординик) в суточной дозе 40 мг.

В клинических, в том числе многоцентровых исследованиях (E. Ronald, 1993) установлено, что суточная доза никорандила 40 мг является оптимальной. По данным ряда авторов, превышение указанной дозы не приводит к дальнейшему повышению антиангинального действия, но способствует увеличению числа нежелательных лекарственных реакций [9, 11].

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Демографические и клинические показатели	Изосорбида динитрат ($n=34$)	Изосорбида-5-мононитрат ($n=33$)	Никорандил ($n=40$)
Пол мужчины/женщины, абс. число	21/13	21/12	25/15
Средний возраст, годы	$59,1 \pm 4,2$	$62,1 \pm 3,7$	$63,2 \pm 4,1$
Средняя длительность ИБС, годы	$7,6 \pm 1,2$	$8,4 \pm 1,4$	$6,9 \pm 0,9$
Стенокардия II ФК	20 (58,8)	19 (57,5)	23 (57,5)
Стенокардия III ФК	14 (41,2)	14 (42,5)	18 (42,5)
Наличие постинфарктного кардиосклероза с зубцом Q	34 (100)	33 (100)	40 (100)
Артериальная гипертензия	30 (88,2)	27 (81,8)	35 (87,5)
ХСН I/II ФК	8/6 (23,5/17,6)	7/2 (21,2/21,2)	10/7 (25/17,5)

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка среднего; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Группы больных, получавших дополнительно к базисной терапии изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат или никорандил, были сопоставимы по полу, возрасту, ФК стенокардии, длительности заболевания (табл. 1). Длительность наблюдения составила 24 нед.

Методы оценки эффективности терапии включали анализ гемодинамических показателей (частота сердечных сокращений — ЧСС, артериальное давление — АД), электрокардиограммы (ЭКГ), толерантности к физической нагрузке, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, клинического и биохимического анализов крови. Интенсивность болевых ощущений определяли по шкале Борга, уровень качества жизни — по опроснику общего здоровья (GHQ-28 — General Health Questionnaire). Контрольные исследования проводили исходно и через 4 и 24 нед непрерывной терапии.

Критериями оценки эффективности фармакотерапии являлись число эпизодов стенокардии в неделю, количество принятых таблеток нитроглицерина в неделю. Клинический эффект считали хорошим в случае исчезновения приступов стенокардии или их урежения более чем на 50%; удовлетворительным — при урежении приступов стенокардии менее чем на 50%; отсутствие эффекта — в отсутствие антиангинального эффекта.

Для оценки сосудодвигательной активности эндотелия использовали метод визуализации просвета плечевой артерии (ПА) с помощью ультразвука высокого разрешения. С помощью механической стимуляции эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после кратковременной артериальной окклюзии (фаза реактивной гиперемии — РГ) оценивали состояние зависимой от эндотелия вазодилатации (ЗЭВД) в сопоставлении с независимой от эндотелия вазодилатацией (НЭВД) под влиянием нитроглицерина.

Для получения увеличенного кровотока на плечо накладывали манжету сфигмоманометра дистальнее места лоцирования артериального сегмента и накачивали ее до давления, на 50 мм рт.ст. превышавшего систолическое. Длительность окклюзии артерии составляла 4,5 мин. Отсутствие кровотока по ПА (фаза окклюзии) контролировали с помощью цветового доплеровского картирования потока. Через 15 мин отдыха после восстановления исходного диаметра плечевой артерии (ДПА) проводили пробу с экзогенным нитратом: пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина. Изменения ДПА выражали в процентах от его исходной величины (D%).

При условии соблюдения технических требований к данной методике гарантировано получение точных и высоко воспроизводимых результатов.

Результаты и обсуждение

До начала включения нитратов или никорандила в состав стандартной терапии ИБС у всех больных отмечались приступы стенокардии напряжения: у больных 1-й группы в среднем регистрировали $6,8 \pm 0,3$ приступа в неделю, у больных 2-й и 3-й групп — $5,9 \pm 0,6$ и $6,5 \pm 0,4$ приступа в неделю соответственно ($p < 0,05$ для обоих сравнений).

Через 4 нед наблюдения максимальное снижение числа и длительности приступов стенокардии отмечалось у больных 1-й группы, получавших в качестве антиангинальной терапии изосорбида динитрат, и составило 83,1% ($p < 0,05$). Во 2-й и 3-й группах больных, получавших изосорбида-5-мононитрат и никорандил, снижение частоты приступов стенокардии было схожим и составило 76,4 и 78,5% соответственно ($p < 0,05$). К концу 24-й недели непрерывной терапии изосорбидом динитратом и изосорбидом-5-мононитратом отсутствовала дальнейшая динамика частоты и длительности приступов стенокардии ($p > 0,05$), в группе никорандила наблюдалось дальнейшее снижение числа приступов стенокардии до 84,6% по сравнению с исходным ($p < 0,05$).

Средняя продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии, по данным нагрузочных тестов, через 4 нед лечения в группе изосорбида динитрата увеличилась на 56,2% ($p < 0,05$) и существенно не увеличивалась до конца исследования, в группе изосорбида-5-мононитрата — на 62% ($p < 0,05$), через 24 нед — на 68,3%, в группе никорандила — на 64,1 и 67,5% через 4 и 24 нед соответственно ($p < 0,05$).

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, количество эпизодов ишемии миокарда через 4 нед применения изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата уменьшилось на 54,9 и 63,3% соответственно ($p < 0,05$), в группе никорандила — на 59,4% ($p < 0,05$). Сравнительный анализ этих параметров показал, что под влиянием непрерывной длительной терапии на протяжении 6 мес максимальная динамика средней длительности эпизодов ишемии и интеграла смещения сегмента ST отмечалась под влиянием никорандила (табл. 2).

Анализ полученных результатов свидетельствует о высокой антиангинальной эффективности никорандила при длительной терапии до 24 нед, что указывает на отсутствие эффекта привыкания к препарату и подтверждается экспериментальными данными и результатами клинических исследований зарубежных авторов [6, 9].

Антиангинальные и антиишемические эффекты никорандила можно объяснить наличием активной мобильной нитратной группы и остатка амида никотиновой кислоты, которые определяют два механизма спазмолитического эффекта на основании объединения свойств органических нитратов и модуляторов калиевых каналов [12].

Первый механизм обусловлен активацией аденилатциклазы, что приводит к внутриклеточному накоплению гуанидилмонофосфата и, как следствие, к увеличению продукции эндотелийзависимого фактора релаксации. Второй связан с открытием калиевых каналов, усилением проводимости ионов калия, что приводит к гиперполяризации мембран и, соответственно, к расслаблению гладких мышц сосудов [11].

При анализе динамики показателей опросника общего здоровья до начала лечения наибольшие изменения отмечались у больных 3-й группы по подшкале «соматизация», наименьшие — в подшкале «депрессия». Статистически достоверные улучшения показателей опросника отмечались к 4-й неделе лечения — от 47 до 56%, без существенных межгрупповых различий. К 24-й неделе лечения общая средняя оценка по шкале у больных 1-й группы

Таблица 2. Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС на фоне терапии

Показатель	Препараты	Исходно	Через 4 нед	Через 24 нед
Число эпизодов ишемии миокарда (смещений сегмента ST)	Иzosорбида динитрат	3,1±0,9	1,4±0,7*	1,6±0,3*
	Иzosорбида-5-мононитрат	3,0±0,7	1,1±0,8*	1,0±0,3*
	Никорандил	3,2±0,7	1,3±0,6*	0,9±0,5*
Средняя длительность эпизодов ишемии (до приближения сегмента ST к изолинии <1мм), с	Иzosорбида динитрат	358±41	239±31*	251±28*
	Иzosорбида-5-мононитрат	371±39	238±37*	229±28*
	Никорандил	364±39	249±33*	189±25*
Интеграл смещения сегмента ST (мкВтмин) (максимальный в эпизоде ишемии)	Иzosорбида динитрат	6907±612	1942±511*	1772±116*
	Иzosорбида-5-мононитрат	7108±588	1769±612*	1571±129*
	Никорандил	6701±582	1577±419*	1273±146*

Примечание. * — статистически достоверные внутригрупповые различия (критерий Вилкоксона). ЭКГ — электрокардиограмма; здесь и в табл. 3: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3. Динамика доплерометрических показателей ПА у больных стабильной стенокардией в пробе с РГ и нитроглицерином до (W0) и через 4 (W4) и 24 (W24) нед лечения изосорбидом динитратом, изосорбид-5 мононитратом и никорандилом

Допплерометрические показатели ПА	Больные ИБС									Контрольная группа (n=10)
	1-я группа (n=24)			2-я группа (n=33)			3 группа (n=41)			
	W0	W4	W24	W0	W4	W24	W0	W4	W24	
Дисх., мм	3,78±0,52	3,95±0,45	3,88±0,81	3,84±0,4	4,07±0,3	4,05±0,4	3,88±0,4	4,05±0,4	4,06±1,1*	4,69±0,4
ДРГ, мм	4,11±0,41	4,40±0,46*	4,26±0,60	4,15±0,4	4,58±0,3	4,5±0,46	4,19±0,4	4,4±0,46	4,63±1,5*	5,42±1,2
ДДРГ, %	8,6±2,12	11,4±3,33*	9,8±2,31	8,07±3,03	12,6±2,1*	11,1±2,0	8,19±2,03	8,8±4,2	14,0±3,5**	15,6±3,03
ДНГ, мм	4,38±0,46	4,52±0,76	4,31±0,51	4,45±0,5	4,69±0,7	4,58±1,8	4,49±0,46	4,60±0,7	4,67±1,3*	5,51±1,4
ДДНГ, %	16,01±2,61	14,6±3,15*	11,3±4,15	15,86±4,6	15,4±3,6*	13,15±3,5	15,86±1,6	13,7±3,2	15,02±3,6*	17,5±5,3
Докл., мм	3,26±0,46	3,36±0,44	3,33±0,41	3,29±0,6	3,41±0,4	3,41±0,2	3,33±0,2	3,44±0,4	3,43±0,8	4,56±1,8
ДДокл., %	-13,6±3,45	-14,8±3,62	-14,0±3,22	-14,09±5,3	-16,0±3,6	-15,6±3,6	-14,09±5,3	-14,9±3,9	-15,9±3,8	-12,28±3,7

Примечание. 1-я группа — больные, получавшие изосорбида динитрат, 2-я группа — больные, получавшие изосорбида-5-мононитрат, 3-я группа — больные, получавшие никорандил. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$. ПА — плечевая артерия; РГ — реактивная гиперемия; ДПА — диаметр плечевой артерии; D — изменения ДПА; Дисх. — исходный диаметр; ДРГ — диаметр при РГ; ДНГ — диаметр при приеме нитроглицерина.

уменьшилась на 54% ($p<0,01$), во 2-й группе — на 44% ($p<0,01$), в 3-й группе — на 67% ($p<0,01$).

Оценка вазодилатирующей функции эндотелия в динамике с помощью доплерометрии ПА в условиях пробы с РГ и нитроглицерином на фоне лечения изосорбидом динитратом, изосорбидом-5-мононитратом и никорандилом проведена у 98 больных ИБС и 10 здоровых добровольцев.

Исходно прирост ДПА (D%D РГ) в фазу РГ менее 10% наблюдался у 72,6% больных 1-й группы, у 77,1 и 78,4% больных 2-й 3-й групп соответственно ($p<0,05$ для обоих сравнений). В группе контроля D%DПА РГ составил 15,6±3,03%. Наименьший D%DПА РГ был у женщин — 6,89±1,02% и у больных стенокардией III ФК — 6,77±1,08%.

При анализе влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на ЗЭВД в зависимости от уровня АД у обследованных больных было установлено, что D%DРГ при нормальном уровне АД увеличился на 13,4%, 12,8 и 14% соответственно; у больных ИБС и АГ этот показатель возрос лишь на 8,3%, 7,9 и 8,5% соответственно, что достоверно ниже по сравнению с динамикой ЗЭВД у лиц с нормальным АД ($p<0,01$ для всех сравнений).

Увеличение ДПА в фазу РГ у мужчин составило 8,19±1,03%, у больных без АГ — 9,28±1,7% ($p<0,05$), у больных ИБС со стенокардией II ФК — 8,93±1,0%

($p<0,05$). Вероятно, у больных ИБС усугубление дисфункции эндотелия происходит одновременно с прогрессированием заболевания и увеличением ФК стенокардии.

На фоне 4-недельной терапии изосорбидом динитратом и изосорбидом-5-мононитратом отмечался D%DПА РГ на 11,4±3,3 и 12,6±2,1% ($p<0,05$ для обоих сравнений) соответственно с последующим снижением этого показателя к 24-й неделе лечения до 9,8±2,3% ($p>0,05$) в группе изосорбида динитрата и отсутствием динамики в группе изосорбида-5-мононитрата — 11,1±2,0 ($p>0,05$). При сравнении влияния изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата на D%DПА в покое и на параметры ЗЭВД и НЭВД выявлена однонаправленная тенденция (табл. 3). Это может отражать равные возможности препаратов указанных групп при воздействии их в эквивалентных дозах на функцию сосудистого эндотелия у больных ИБС.

Наибольший D%DПА под влиянием 24-недельной терапии изосорбидом динитратом и изосорбидом-5-мононитратом отмечался в группе больных стенокардией II ФК. Эти данные могут свидетельствовать о корректирующем характере воздействия нитратов на процессы ЗЭВД. Однако при III ФК стенокардии возможности этого корректирующего влияния изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата на дисфункцию эндотелия ограничиваются, что позволяет предположить недостаточную эффективность терапии нитратами у больных ИБС.

Под влиянием терапии никорандилом через 4 нед Д%ДПА РГ составил $8,8 \pm 4,2\%$ ($p > 0,05$) с последующим увеличением до $15,7 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$) к 24-й неделе наблюдения (см. табл. 3).

В острой пробе с 500 мкг нитроглицерина диаметр ПА у больных 1-й, 2 и 3-й групп к 4-й неделе лечения увеличился на $14,6 \pm 3,5\%$, $15,4 \pm 3,6$ и $13,7 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$ для всех сравнений) соответственно, что было достоверно ниже, чем в группе контроля — $17,5 \pm 5,3\%$ ($p < 0,05$). Снижение Д%ДПА под влиянием нитроглицерина на фоне 24-недельной терапии в группе изосорбида динитрата и в меньшей степени в группе изосорбида-5-мононитрата, вероятно, связано с уменьшением чувствительности гладких мышечных клеток сосудов к экзогенному NO на фоне прешествующего длительного приема изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата (см. табл. 3).

Непрерывный прием никорандила до 24 нед оказывал влияние на ДПА в покое и на параметры ЗЭВД и НЭВД: отмечалось достоверное увеличение ДПА в покое, что, вероятно, связано с вазодилатирующими свойствами никорандила. Прирост ДПА в острой пробе с нитроглицерином в группе никорандила может свидетельствовать о вазодилатационном резерве эндотелия на фоне длительного приема препарата. Эти данные подтверждались отсутствием дальнейшей динамики частоты и длительности приступов стенокардии к концу 24-й недели непрерывной терапии изосорбидом динитратом и изосорбидом-5-мононитратом, что может свидетельствовать о привыкании к нитропрепаратам. В группе больных ИБС, принимавших никорандил, наблюдалось дальнейшее снижение числа приступов стенокардии до $84,6\%$ по сравнению с исходным ($p < 0,01$).

Нормальной реакцией ПА является ее дилатация на фоне РГ более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологическими [11]. Показатели дилатации ПА у лиц без факторов риска развития атеросклероза в ответ на увеличение кровотока остаются относительно стабильными у мужчин моложе 40 лет, затем снижаются приблизительно на $0,21\%$ в год, у женщин после 50 лет — на $0,49\%$ в год.

Даже нормальный процесс старения вызывает ускорение регенерации эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению ряда важных функций эндотелия [11]. Регенерированные эндотелиоциты утрачивают некоторые генетические свойства, в частности снижается их способность к высвобождению эндотелийрелаксирующего фактора — NO. При наличии таких факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, стресс ускоряется эндотелиальное старение и потенцируется регенерация эндотелия. По мере утолщения и увеличения жесткости артерий NO все сложнее достигать гладкомышечного слоя, который способен к релаксации. Кроме того, в артериях, пораженных атеросклерозом, вырабатывается повышенное количество супероксидных радикалов кис-

лорода. Эти свободные радикалы могут вырабатываться активированными макрофагами и компонентами артериальной стенки, что позволяет объяснить резистентность к эндогенному и экзогенному NO. Взаимодействие NO с супероксидным радикалом с образованием менее активных метаболитов может объяснить резистентность к NO при атеросклерозе. Факторы риска, сниженное образование и повышенное разрушение NO помимо нарушения вазореактивности артерий также могут облегчать пролиферативные реакции и миграцию гладких мышечных клеток сосудов из мышечной оболочки в интиму.

Важным аспектом фармакотерапии любого заболевания является переносимость лекарственных препаратов. Переносимость изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила у 79,4 и 81,8% пациентов была хорошей. В качестве нежелательных явлений следует отметить возникновение типичных для нитратов головных болей в 20,6 и 18,2% в группах изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата соответственно.

Побочные эффекты, возникшие при приеме никорандила, относились к ожидаемым, были преходящими и не требовали отмены препарата. Основным нежелательным эффектом, связанным с применением никорандила, являлась головная боль (12,5%), обусловленная дилатацией мозговых вен [11]. Данный эффект объясняется наличием в молекуле никорандила активной мобильной нитратной группы. У большинства пациентов отмечено уменьшение этого симптома через 3–5 дней регулярного приема препарата.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что у больных ишемической болезнью сердца имеется нарушение зависимой от эндотелия вазодилатации в виде снижения его реакции на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией. Зависимая от эндотелия вазодилатация плечевой артерии под влиянием длительной терапии изосорбидом динитратом, изосорбидом-5-мононитратом и никорандилом нормализуется, что выражается в увеличении реакции на стимуляцию повышенным кровотоком после кратковременной окклюзии. Модуляция функции эндотелия более выражена под влиянием длительной терапии никорандилом.

Применение никорандила отечественного производства (кординик) в дозе 20 мг 2 раза в сутки приводит у больных ишемической болезнью сердца со стенокардией II–III функционального класса к существенному уменьшению количества приступов стенокардии, выраженности ангинозных болей, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни, по данным опросника общего здоровья, и может применяться как с целью профилактики, так и для купирования приступов стенокардии.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ
Кафедра медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии института профессионального образования
Сизова Ж.М. – д.м.н, проф., зав. кафедрой.

Захарова В.Л. – к.м.н., доцент кафедры.

Козлова Н.В. – аспирант кафедры.

ГБУЗ «Городская поликлиника №2» Департамента Здравоохранения г. Москвы

Шамеева Е.С. – врач.

E-mail: sizova-klinfarma@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Y.A., Kontzevaya A.V., Deev A.D., Kapustina A.V. Analysis of mortality due to cardiovascular disease in 12 regions of Russian Federation participated in «Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia» study. Russian cardiological journal 2012; 5: 6–11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос кардиол журн 2012;5:6–11.)
2. Olbinskaya L.I., Morozova T.E., Sizova Z.M., Vartanova O.A., Andrushchishina T.B., Gofman A.M., Privalova E.V., Protoporova T.A. Pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases: Guideline for doctors. M.: Medicina 2006; 386 p. Russian (Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М., Вартанова О.А., Андрущишина Т.Б., Гофман А.М., Привалова Е.В., Протопопова Т.А. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М 2006;386.)
3. Lupanov V.P. Therapy of patients with chronic ischemic disease by nitrates (questions and answers). Manual of polyclinic doctor 2009; 9: 13–19. Russian (Лупанов В.П.Терапия нитратами больных хронической ишемической болезнью сердца (вопросы и ответы). Справочник поликлинического врача 2009;9:13–19.)
4. Egorov V.A., Shilova E.V., Martzevich S.Y. Choice of nitrates therapy in patients with stable angina pectoris: comparison study of simple tablets isosorbide dinitrate and different drug forms of isosorbide-5-mononitrate. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2008; 2: 19–22. Russian (Егоров В.А., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Выбор терапии нитратами у больных стабильной стенокардией напряжения: сравнительное исследование обычных таблеток изосорбида динитрата и различных лекарственных форм изосорбида-5-мононитрата. Рац фармакотер в кардиол 2008;2:19–22.)
5. Zhilyaev E.V. Nitrates in treatment of stable angina: new horizons. Consilium Medicum 2010; 1: 14-18. Russian (Жилиев Е.В. Нитраты в лечении стабильной стенокардии: новые горизонты. Consilium Medicum 2010;1:14–18.)
6. Munzel T., Daiber A., Gori T. Nitrate Therapy: New Aspects Concerning Molecular Action and Tolerance. Circulation 2011;123:2132–2144.
7. VRSC. Rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular disease. Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention 2009; 8(6)Annex 4:12. Russian (ВНОК. Рациональная фармакотерапия больных ССЗ. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(6)Приложение 4:12.)
8. Kohli R.S. et al. Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris. Am J Card 1986;Oct.1:58(9):727–731.
9. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002;359:1269–1275.
10. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1997;29:1035.
11. Izumiya Y., Kojima S., Kojima Sh., Araki S., Usuku H., Matsubara J., Sakamoto K., Tsujita K., Nagayoshi Y., Kaikita K., Sugiyama S., Ogawaet H. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. Atherosclerosis 2011;21:415–421.
12. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects. Drugs 2000;60:955–974.
13. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. Heart Fail Rev 2007;12:201–206.
14. Cardiovascular prevention. National recommendations. Russian National Society of Cardiology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;6 (Supplement 2):57 p. Russian (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваск тер и проф 2011;6(Приложение 2):57.
15. Sizova Z.M., Zakharova V.L., Shamiyeva E.S., Kozlova N.V. Possibilities of cordinic in corrections of coronary reserve and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease. Heart 2013; 2: 75–81. Russian (Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С., Козлова Н.В. Возможности кординика в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца. Сердце 2013;2:75–81.)

Поступила 05.11.14